

## N-SUBSTITUTED DERIVATIVE OF VALIOLAMINE, ITS PREPARATION AND USE

(Publication No.)

Patent number: JP57200335 → JP-A-57-200335  
Publication date: 1982-12-08  
Inventor: HORII SATOSHI; others: 02  
Applicant: TAKEDA YAKUHIN KOGYO KK  
Classification:  
- international: C07C91/14; A61K31/13; A61K31/34; A61K31/38; A61K31/44; C07D213/38; C07D307/14; C07D333/20  
- european:  
Application number: JP19810084635 19810602  
Priority number(s):

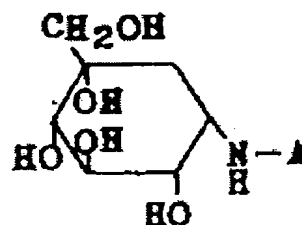
## Abstract of JP57200335

**NEW MATERIAL:** The valioline derivative of formula [A] is a 1-10C chain hydrocarbon group which may be substituted with OH, phenoxy, thienyl, furyl, pyridyl, cyclohexyl, or (substituted) phenyl].

**EXAMPLE:** N-Benzyl valioline.

**USE:** Remedy for obesity, adiposis, hyperlipemia, diabetes, prediabetes, and diseases caused by the sugar metabolism by oral microorganisms. It is an alpha-glycosidase-inhibiting agent, and suppresses the hydrocarbon metabolism of animals other than human.

**PROCESS:** The compound of formula can be prepared by reacting e.g. a 1-10C chain aldehyde or ketone which may be substituted with OH, phenoxy, thienyl, furyl, pyridyl, cyclohexyl or (substituted) phenyl, with valioline, and reducing the product.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Best Available Copy

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平2-38580

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭公告 平成2年(1990)8月31日

C 07 C 215/44  
A 61 K 31/13  
31/34  
31/38  
31/44  
C 07 C 213/00  
213/04  
217/30  
C 07 D 213/38  
307/52  
333/20

A D P

7457-4H  
7330-4C  
7375-4C  
7475-4C  
7375-4C  
7457-4H  
7457-4H  
7457-4H  
8314-4C  
7822-4C  
7822-4C

発明の数 5 (全13頁)

⑮発明の名称 パリオールアミンのN-置換誘導体、その製造法および用途

⑯特 願 昭56-84635

⑰公 開 昭57-200335

⑱出 願 昭56(1981)6月2日

⑲昭57(1982)12月8日

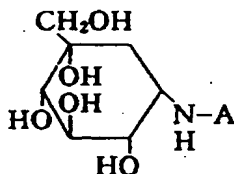
⑳発 明 者 堀 井 聡 大阪府堺市三原台3丁32番1号  
㉑発 明 者 亀 田 幸 彦 石川県金沢市田上2丁目24番地  
㉒発 明 者 深 瀬 決 大阪府大阪市都島区高倉町3丁目8番8号  
㉓出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号  
㉔代 理 人 弁理士 岩 田 弘  
審 査 官 脇 村 善 一

1

2

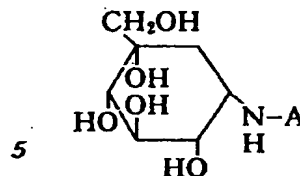
㉕特許請求の範囲

1 一般式



【式中、Aは水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有する炭素数1ないし10の鎖状炭化水素基を示す。】で表わされるパリオールアミン誘導体またはその水和物あるいは酸付加塩。

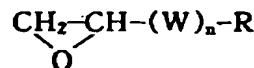
2 水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有する炭素数1ないし10の鎖状アルデヒドまたはケトンとパリオールアミンとを反応させ、ついで還元反応に付すことを特徴とする一般式



5

【式中、Aは水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有する炭素数1ないし10の鎖状炭化水素基を示す。】で表わされるパリオールアミン誘導体またはその水和物あるいは酸付加塩の製造法。

3 一般式



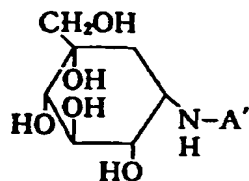
15

【式中、Rは水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）、Wは2価の炭素数1～8の鎖状炭化水素

20

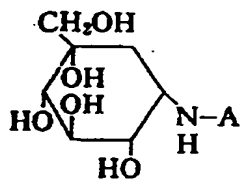
3

基、nは0または1を示す。]で表わされるオキシラン誘導体とバリオールアミンとを反応させることを特徴とする一般式



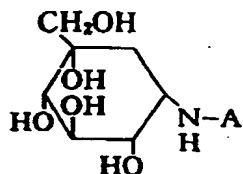
【式中、A'は水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有する炭素数2ないし10の鎖状炭化水素基を示す。】で表わされるバリオールアミン誘導体またはその水和物あるいは酸付加塩の製造法。

4 水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有する炭素数1ないし10の鎖状炭化水素ハライドとバリオールアミンとを反応させることを特徴とする一般式



【式中、Aは水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有する炭素数1ないし10の鎖状炭化水素基を示す。】で表わされるバリオールアミン誘導体またはその水和物あるいは酸付加塩の製造法。

##### 5 一般式



【式中、Aは水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル

4

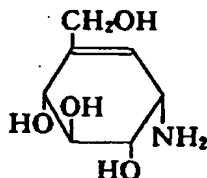
ル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有する炭素数1ないし10の鎖状炭化水素基を示す。】で表わされるバリオールアミン誘導体またはその水和物あるいは酸付加塩を含有する

5  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤。

##### 発明の詳細な説明

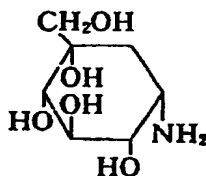
本発明はグルコシド・ヒドロラーゼ (glucoside hydrolase) 阻害活性を有するバリオールアミン (valiolamine) のN-置換誘導体およびその製造法ならびに前記誘導体を含有する  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤に関する。

本発明者等は式



で表わされるバリエナミンが  $\alpha$ -グルコシド・ヒドロラーゼ阻害活性を有すること〔ザ・ジャーナル・オブ・アンティバイオティクス (The Journal of Antibiotics) 33巻, 1575頁, 1979年〕を知見し、また放線菌の培養物中から  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を有する式

25



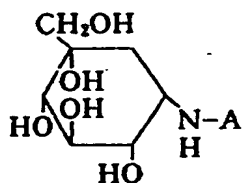
30

で表わされる化合物を初めて発見単離し、バリオールアミン (Valiolamine) と命名し (特願昭56-55907)、このバリオールアミンをバリエナミン (valienamine) から有機化学的合成手段を用いて製造することも成功した (特願昭56-64370)。

本発明者らは、更にバリオールアミンの新規な各種誘導体について研究を行なった結果、一群のバリオールアミンのN-置換誘導体がバリエナミンやバリオールアミンそのものと比較して、より強い  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を有することを知見し、本発明を完成した。即ち本発明は、

##### 1 一般式

5

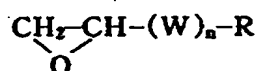


〔I〕

〔式中、Aは水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有しうる炭素数1ないし10の鎖状炭化水素基を示す。〕で表わされるパリオールアミン誘導体、

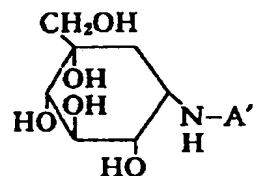
- 2 水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有しうる炭素数1ないし10の鎖状アルデヒドまたはケトンとパリオールアミンとを反応させ、ついで還元反応に付すことを特徴とするパリオールアミン誘導体〔I〕の製造法、

## 3. 一般式



〔II〕

〔式中、Rは水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）、Wは2価の炭素数1～8の鎖状炭化水素基、nは0または1を示す。〕で表わされるオキシラン誘導体とパリオールアミンとを反応させることを特徴とする一般式



〔I'〕

〔式中、A'は水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有しうる炭素数2ないし10の鎖状炭化水素基を示す。〕で表わされるパリオールアミン誘導体の製造法。

- 4 水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該

6

フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有しうる炭素数1ないし10の鎖状炭化水素ハライドとパリオールアミンとを反応させることを特徴とするパリオールアミン誘導体

## 5 〔I〕の製造法、

- 5 パリオールアミンまたはその誘導体〔I〕を含有するα-グルコシダーゼ阻害剤に関する。

パリオールアミン誘導体〔I〕において、Aで表わされる炭素数1ないし10の鎖状炭化水素基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプシル、オクチル、ノニル、デシル等の直鎖状飽和脂肪族炭化水素基、例えば、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル；5-メチルヘキシル等のメチルヘキシル；1-メチルヘプシル等のメチルヘプシル；メチルオクチル、メチルノニル、1-エチルプロピル、エチルブチル、エチルペンチル、エチルヘキシル、エチルヘプシル、エチルオクチル、1-メチルイソブチル、1-メチルイソペンチル、1,1-ジメチルブチル等のジメチルブチル；1,1-ジメチルペンチル、1,4-ジメチルペンチル等のジメチルペンチル；ジメチルヘキシル、ジメチルヘプシル、ジメチルオクチル；1-エチル-1-メチルプロピル等のエチルメチルプロピル；1-エチル-2-メチルブチル、1-エチル-3-メチルブチル等のエチルメチルブチル；1-イソプロピルブチル等のプロピルブチル等の分枝状飽和脂肪族炭化水素基、例えば、ビニル；アリル等のプロペニル；3-ブテニル等のブテニル；4-ペンテニル等のペンテニル；ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、オクタテトラエニル、ノナテトラエニル、デカテトラエニル、デカペンタエニル、イソプロペニル；2-メチルアリル等のメチルプロペニル；1,1-ジメチルアリル等のジメチルプロペニル；3-メチル-2-ブテニル、3-メチル

ル—3—ブテニル等のメチルブテニル；3，7—ジメチル—2，6—オクタジエニル等のジメチルジエニル等の直鎖状および分枝状の不飽和炭化水素基等の炭化水素基が挙げられる。なお、これらの炭化水素基は水酸基，シクロヘキシル，フェノキシ，チエニル，フリル，ビリジル，またはフェニルを有していてもよい。該フェニルはヒドロキシ，メトキシ，エトキシ等の低級アルコキシ，カルボキシ，塩素，臭素，ヨウ素等のハロゲン原子，フェニル，メチル，エチル，プロピル，イメプロピル，ブチル，sec—ブチル，tert—ブチル等の低級アルキルで置換されていてもよい。

更に一般式〔I〕，〔I'〕で表わされるN—置換パリオールアミン誘導体の具体例としては

- (1) N—ベンジルパリオールアミン，
- (2) N—フェネチルパリオールアミン，
- (3) N—(3—フェニルプロピル)パリオールアミン，
- (4) N—(4—フェニルブチル)パリオールアミン，
- (5) N—(5—フェニルペンチル)パリオールアミン，
- (6) N—(6—フェニルヘキシル)パリオールアミン，
- (7) N—(3—フェニルアリル)パリオールアミン，
- (8) N—フルフリルパリオールアミン，
- (9) N—テニルパリオールアミン，
- (10) N—(3—ビリジルメチル)パリオールアミン，
- (11) N—(4—メチルベンジル)パリオールアミン，
- (12) N—(4—メトキシベンジル)パリオールアミン，
- (13) N—(3—フェノキシプロピル)パリオールアミン，
- (14) N—(2—フェニルプロピル)パリオールアミン，
- (15) N—n—ブチルパリオールアミン，
- (16) N—(4—ブロモベンジル)パリオールアミン，
- (17) N—(4—カルボキシベンジル)パリオールアミン，
- (18) N—(β—ヒドロキシフェネチル)パリオールアミン，

ールアミン，

- (19) N—(β—ヒドロキシ—2—メトキシフェネチル)パリオールアミン，
- (20) N—(β—ヒドロキシ—2—クロロフェネチル)パリオールアミン，
- (21) N—(α—メチルベンジル)パリオールアミン，
- (22) N—(α—メチルフェネチル)パリオールアミン，
- (23) N—(4—ヒドロキシベンジル)パリオールアミン，
- (24) N—(3，4—ジヒドロキシベンジル)パリオールアミン，
- (25) N—(3，5—ジ—tert—ブチル—4—ヒドロキシベンジル)パリオールアミン，
- (26) N—(2—ジフェニルエチル)パリオールアミン，
- (27) N—(シクロヘキシルメチル)パリオールアミン，
- (28) N—ゲラニルパリオールアミン，
- (29) N—(1，3—ジヒドロキシ—2—プロピル)パリオールアミン，
- (30) N—(1，3—ジヒドロキシ—1—フェニル—2—プロピル)パリオールアミン，
- (31) N—(α—(ヒドロキシメチル)ベンジル)パリオールアミン，
- (32) N—(D—グルコ—2，3，4，5，6—ペンタヒドロキシヘキシル)パリオールアミン，
- (33) N—(D—マンノ—2，3，4，5，6—ペンタヒドロキシヘキシル)パリオールアミン，
- (34) N—(D—ガラクト—2，3，4，5，6—ペンタヒドロキシヘキシル)パリオールアミン，
- (35) N—(D—アラボ—2，3，4，5，—テトラヒドロキシベンチル)パリオールアミン，
- (36) N—(D—リボ—2，3，4，5—テトラヒドロキシベンチル)パリオールアミン，
- (37) N—(D—キシロ—2，3，4，5—テトラヒドロキシベンチル)パリオールアミン，
- (38) N—(D—アラボ—2，3，4，5—テトラヒドロキシ—1—ヒドロキシメチルベンチル)パリオールアミン，

(39) N-(L-キシロー2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシー1-ヒドロキシメチルペンチル) パリオールアミン等が挙げられる。

本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は人間および人間以外の動物の炭水化物の代謝を抑制するために、例えば血糖上昇抑制作用を有しており、過血糖症状および過血糖に起因する種々の疾患、例えば、肥満症、脂肪過多症、過脂肪血症（動脈硬化症）、糖尿病、前糖尿病、口腔微生物による糖代謝に帰因する疾病、例えば虫歯の予防に有用な化合物である。またパリオールアミンのN-置換誘導体を添加して製造した食品は、代謝異常の患者食として、および代謝異常予防食として健康な人にも適している。また、低脂肪の良質の食用獣肉を得るための家畜類の飼料添加剤としても有用である。したがって本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は医薬品および食品添加物、動物用飼料添加物として有用である。本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は経口または非経口的に、好ましくは経口的に投与する。

上記のパリオールアミンのN-置換誘導体は安定な結晶または粉末で毒性もほとんどなく（ラットLD<sub>50</sub> 500mg/kg以上）、遊離塩基または水和物としても用いることができ、通常の方法により薬学的に許容できる酸との任意の無毒性の酸付加塩として用いることもできる。このような酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などの無機酸、酢酸、りんご酸、くえん酸、アスコルビン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸などの有機酸等が用いられる。このようなパリオールアミン誘導体は単独または無毒性担体と混合して用いる。例えばコーヒー、清涼飲料水、果汁、ビール、牛乳、ジャム、生あん、ゼリー等の液状或いは固状の食品、調味料、或いは種々の主食並びに副食等と共に用いてもよく、直接あるいは食品添加剤の形で用いることができ、あるいは食前または食後に服用することができる。さらには低脂肪の良質の食用獣肉を得るための家畜類の飼料添加剤等とすることもできる。

本発明の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は、例えば、水、エタノール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール等の液状担体、澱粉、セルロース、ポリアミド粉末等の固型担体等の無毒性担体で希釈して、アンプル剤、顆粒剤、錠剤、丸

剤、カプセル剤、シロップ剤等に常法にしたがって調製し、上記種々の用途に供することができる。また、甘味剤、保存剤、分散剤、着色剤も共用することができる。

具体的には、例えば、パリオールアミン誘導体約20~400mgを含有する錠剤を毎食後服用することにより、喫食による血中のグルコースの濃度の増加を抑制することができる。また、例えば食品中の炭水化物の含量の0.005~1%程度のパリオールアミン誘導体を種々の食品に添加してもよい。

飼料に混ぜる場合は、飼料中の炭水化物含量の0.005~1%が望ましい。

本発明に含まれるパリオールアミンのN-置換誘導体はいずれも文献未記載の新規化合物であり、例えば下記のような方法によつて合成することができる。即ちパリオールアミンを適当な溶媒中、水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ビリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有する炭素数1ないし10の鎖状アルデヒドまたはケトンとパリオールアミンとを反応させて得られるシッフ塩基（アゾメチン誘導体）を還元反応に付すことによつて合成することができる。パリオールアミンのアミノ基とアルデヒド類またはケトン類との縮合反応および、それに続く還元反応は同一の反応容器中で連続的に行なつてもよいし、両反応を別個に二段階に分けて行なつてもよい。反応溶媒としては、例えば、水、メタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルアセトアミド、メチルセロソルブ、ジメチルセロソルブ、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のグライム類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の極性溶媒、または、これらの混合溶媒、または、それらの極性溶媒とクロロホルム、ジクロロメタン等の非極性溶媒との混合物を用いることができる。

該シッフ塩基の形成反応における反応温度は特に限定されないが、通常室温ないし100℃程度にまで加熱して行なわれる。反応時間は反応温度により、また使用するアルデヒド類またはケトン類の種類により差異があるが、通常、数分ないし24時間程度反応させることによつて目的を達するこ

とができる。

形成されたシッフ塩基の還元反応のためには各種の水素化金属錯体還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素アルカリ金属、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等のシアノ水素化ホウ素アルカリ金属、水素化アルミニウムリチウム等の水素化アルミニウムアルカリ金属、ジメチルアミンボラン等のジアルキルアミンボランが有利に用いられる。なお、シアノ水素化アルカリ金属、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合には、酸性の条件、例えば、塩酸、酢酸等の存在下に反応を行なうことが好ましい。

反応温度は特に限定されないが、通常室温で、場合によつては、特に反応の初期においては氷冷下に、また場合によつては100℃程度にまで加熱して行なわれ、還元するシッフ塩基および還元剤の種類によつて差異がある。反応時間も反応温度により、また還元するシッフ塩基や還元剤の種類によつて差異があるが、通常数分ないし24時間程度反応させることによつて目的を達することができる。

形成されたシッフ塩基の還元反応のためには接触還元の手段を用いることもできる。すなわち、シッフ塩基を適当な溶媒中で接触還元用触媒の存在下に水素気流中で振盪または攪拌することにより行われる。接触還元用触媒としては、例えば、白金黒、二酸化白金、パラジウム黒、パラジウムカーボン、ラネーニツケル等が用いられ、通常用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたは、これらの混合溶媒が用いられる。反応は通常、室温常圧で行なわれるが、加圧下に行なつてもよく、また加温してもよい。

バリオールアミンのN-置換誘導体は、また下記のような方法で合成することもできる。

すなわち、バリオールアミンを適当な溶媒中で水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ピリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されていてもよい）を有する炭素数1ないし10の鎖状炭化水素ハライドとバリオールアミンとを反応させることによつて合

成することができる。

適当な反応溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等の低級アルカノール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルアセトアミド、メチルセロソルブ、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のグライム類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の極性溶媒またはそれらの混合溶媒、あるいはそれらとベンゼン、ヘキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等の非極性溶媒との混合溶媒等が用いられ、混合溶媒が均一相でない場合には相間移動触媒の存在下に反応を行なつてもよい。

該反応は通常脱酸剤の存在下に行なわれ、脱酸剤としては、例えば炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、水酸化アルカリ金属、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、ピコリン、ルチジン等の無機および有機塩基を用いることもできる。

反応温度は特に限定されないが、通常室温ないし100℃程度にまで加熱して行なわれる。反応時間は反応温度により差異があるが通常数分ないし24時間程度反応させることによつて目的を達成することができる。

バリオールアミンのN-置換誘導体は、一般式〔II〕で表わされるオキシラン誘導体とバリオールアミンとを反応させることによつても合成することができる。

適当な反応溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等の低級アルカノール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルアセトアミド、メチルセロソルブ、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のグライム類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の極性溶媒またはそれらの混合物、あるいはそれらとベンゼン、ヘキサン、クロロホルム、ジク

13

ロロメタン、酢酸エチル等の非極性溶媒との混合溶媒等が用いられ、混合溶媒が均一相でない場合には相間移動触媒の存在下に反応を行なつてもよい。

反応温度は特に限定されないが、通常室温ないし100℃程度にまで加熱して行なわれる。反応時間は反応温度により差異があるが通常数分ないし24時間程度反応させることによって目的を達することができる。

本発明に含まれるバリオールアミンのN-置換誘導体〔I〕は、またN-アシルバリオールアミン誘導体をまず合成し、そのアミド結合のカルボニルを例えば、水素化アルミニウムリチウム等の水素化アルミニウムアルカリ金属を用いてメチレンに還元することによつても合成することができる。ここにN-アシル基としては水酸基、フェノキシ、チエニル、フリル、ピリジル、シクロヘキシル、またはフェニル（該フェニルはハロゲン等で置換されてもよい）を有しうる炭素数1ないし10のアルカノイル基が用いられる。

以下に参考例、実施例を記載してこの発明の内容を詳述するが、発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 参考例

##### グルコシダーゼ阻害活性の測定方法

基質としてマルトースおよびシヨ糖を用いた場合の $\alpha$ -グルコシダーゼ（酵母、タイプI、シグマ社製）および豚の小腸の粘膜から調製したマルターゼおよびサツカラゼ〔ボルグストロム（B. Borgström）およびダールクイスト（A. Dahlqvist）によつてアクタ・ケミカ・スカンジナビカ（Acta Chem. Scand.）12巻、1997～2006頁、1958年に記載の方法に従つて調製〕に対する阻害活性は、0.02Mリン酸緩衝溶液（pH6.8）で適当に希釈した酵素溶液0.25mlに試験すべき阻害物質の同緩衝溶液0.5mlおよび基質の0.05Mマルトースあるいは0.05Mシヨ糖の同緩衝溶液0.25mlを加え、この混合物を37℃で10分間反応させ、グルコースB-テスト試薬（ブドウ糖測定用グルコースオキシダーゼ試薬、和光純薬製）3mlを加え、更に37℃で20分間加温し、反応液の505nmにおける吸光度を測定して算出する。

基質としてp-ニトロフェニル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドを用いた場合の $\alpha$ -グルコシダーゼ

14

（酵母、タイプI、シグマ社製、米国）およびグルコアミラーゼ（クモノスカビ、シグマ社製、米国）に対する阻害活性は $\alpha$ -グルコシダーゼを0.005mg/ml含有する0.02Mリン酸緩衝液（pH6.8）0.25mlに阻害物質の同緩衝溶液0.5mlおよび0.01M p-ニトロフェニル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの同緩衝溶液0.25mlを加えて37℃で15分間反応させて後、0.1M炭酸ナトリウム水溶液3mlを加えて反応を停止させ、反応液の400nmにおける吸光度を測定して算出する。50%阻害濃度は、3ないし5種の異なつた濃度の阻害物質の試料について阻害率（%）を求めて算出する。

第1表にバリオールアミンのN-置換誘導体のサツカラゼ（豚、腸粘膜）に対する50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）を、第2表にバリオールアミンのN-置換誘導体のマルターゼ（豚、腸粘膜）に対する50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）を示す。

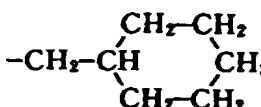
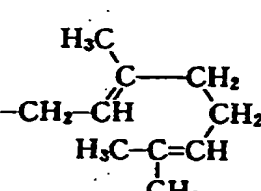
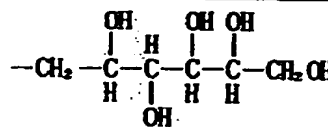
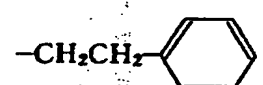
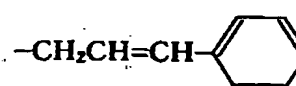
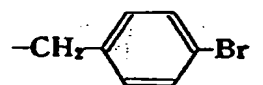
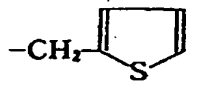
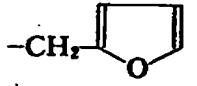
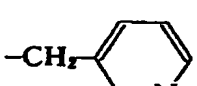
第 1 表

バリオールアミンのN-置換誘導体のサツカラゼ（基質：シヨ糖）に対する50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）

A	IC <sub>50</sub> (M)
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$4.6 \times 10^{-3}$
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{OH} \end{array}$ (( $\alpha$ ) + 17°)	$1.9 \times 10^{-3}$
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{OH} \end{array}$ (( $\alpha$ ) - 11°)	$2.9 \times 10^{-3}$
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{OH} \end{array}$	$8.6 \times 10^{-3}$



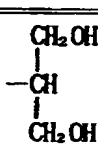
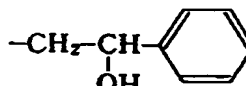
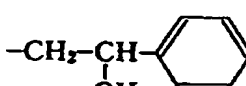
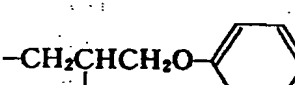
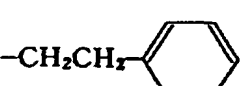
15

A	IC <sub>50</sub> (M)
	$9.3 \times 10^{-3}$
	$1.1 \times 10^{-2}$
	$3.6 \times 10^{-2}$
	$2.3 \times 10^{-3}$
	$1.4 \times 10^{-2}$
	$1.5 \times 10^{-2}$
	$3.3 \times 10^{-3}$
	$1.5 \times 10^{-2}$
	$1.5 \times 10^{-2}$

16

## 第 2 表

パリオールアミンのN-置換誘導  
体のマルターゼ(基質: マルトー  
ス)に対する50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)

A	IC <sub>50</sub> (M)
	$1.5 \times 10^{-2}$
	$5.0 \times 10^{-2}$
5 10 15 20 25 ((α) + 17)	
	$5.8 \times 10^{-2}$
((α) + 11)	
	$3.3 \times 10^{-2}$
	$1.0 \times 10^{-1}$

## 30 実施例 1

N-(1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピル)  
パリオールアミン

パリオールアミン20gをN, N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、ジヒドロキシアセトン  
35 6.4g, 2N塩酸1.5ml, シアノ水素化ホウ素ナトリウム2.6gを加え、60~70℃で16時間攪拌する。  
反応液を減圧濃縮してN, N-ジメチルホルムアミドをできるだけ留去し、残留物を水100mlに溶解する。溶液を2N塩酸で酸性にし、氷冷下で30  
40 ~40分間攪拌し、1N水酸化ナトリウム溶液でpH 4.5に調節し、ダウエックス50W×8(H<sup>+</sup>型)(ダウ・ケミカル社製、米国)のカラムクロマト(250ml)に付し、水洗後、0.5Nアンモニア水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮し、濃縮液(約10

ml) を更に、アンバーライトCG-50(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>型) (ローム・アンド・ハース社製, 米国) のカラムクロマト (250ml) に付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥してN- (1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピル) パリオールアミンの白色粉末2.0gを得る。

元素分析: C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O

計算値 (%): C43.46; H8.03; N5.07

実験値 (%): C43.56; H8.36; N5.00

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +27.2° (c = 1, H<sub>2</sub>O)

NMR(D<sub>2</sub>O) δ: 1.65(1H, dd, J = 3および15.5), 2.23(1H, dd, J = 3.5および15.5), 3.01(1H, quin, J = 5), 3.5~4.2(10H)。

上記のN- (1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピル) パリオールアミンの凍結乾燥品 (1.2g) にエタノール (約60ml) を加え、浴温90~95℃の水浴中で30分間加温後、冷所に放置する。得られた結晶性物質をろ取し、エタノールで洗浄後、デシケーター中で減圧下に乾燥する。収量0.95g。

元素分析: C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>

計算値 (%): C44.93; H7.92; N5.24

実験値 (%): C44.62; H7.79; N5.09

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +27.2° (c = 1, H<sub>2</sub>O)

#### 実施例 2

N- (β-ヒドロキシフェネチル) パリオールアミンおよびN- [α- (ヒドロキシメチル) ベンジル] パリオールアミン

パリオールアミン10gとスチレンオキシド12mlをメタノール500mlに溶解し、攪拌下に加熱還流する。4時間後にスチレンオキシド12mlを追加し、更に6時間、攪拌下に加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残留物を水および酢酸エチルの間で分配させ、水層を分取する。水層を減圧濃縮後、残留物をアンバーライトCG-50(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 1.6ℓ) (ローム・アンド・ハース社製) のカラムクロマトに付し、水で溶出して3つの画分を得る。それぞれの溶出画分についても、もう一度同じクロマト操作を繰り返して精製し、減圧濃縮後、凍結乾燥すると、最初のカラムクロマトの溶出の順序に、まずN- [α- (ヒドロキシメチル) ベンジル] パリオールアミン (3.7g) が、続いてN- (β-ヒドロキシフェネチル) パリオールアミンの [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -11° (c = 1, H<sub>2</sub>O) を示す異性体、更に続いてN- (β-ヒドロキシフェネチル) パ

リオールアミンの [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +17° (c = 1, H<sub>2</sub>O) を示す異性体 (4.3g) が得られる。

上記の方法で得られたN- [α- (ヒドロキシメチル) ベンジル] パリオールアミンを加熱、攪拌下に水に溶解し、氷冷下に放置すると [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -10.6° (c = 1, H<sub>2</sub>O) を示す異性体が結晶として得られる。また結晶母液を減圧濃縮後、凍結乾燥して得られる白色粉末は [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +43.2° (c = 1, H<sub>2</sub>O) を示した。

10 N- (β-ヒドロキシフェネチル) パリオールアミン ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -11°を示した光学異性体):

元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O

計算値 (%): C56.68; H7.45; N4.41

実験値 (%): C56.86; H7.65; N4.68

15 NMR(D<sub>2</sub>O) δ: 1.56(1H, dd, J = 3および15.5), 2.17(1H, dd, J = 3.5および15.5), 2.91(1H, dd, J = 8および12.5), 3.19(1H, dd, J = 5および12.5) 3.2~4.05(6H), 4.97(1H, dd, J = 5および8), 7.60(5H, s)。

20 N- (β-ヒドロキシフェネチル) パリオールアミン ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +17°を示した光学異性体):

元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O

計算値 (%): C56.68; H7.45; N4.41

実験値 (%): C56.75; H7.43; N4.50

25 NMR(D<sub>2</sub>O) δ: 1.57(1H, dd, J = 3および15.5), 2.19(1H, dd, J = 3.5および15.5), 2.95(1H, dd, J = 5および12.5), 3.20(1H, dd, J = 8および12.5), 3.2~4.05(6H), 5.01(1H, dd, J = 5および8), 7.60(5H, s)。

30 N- [α- (ヒドロキシメチル) ベンジル] パリオールアミン ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -10.6° (c = 1, H<sub>2</sub>O) を示した異性体)

元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O

計算値 (%): C56.68; H7.45; N4.41

35 実験値 (%): C56.76; H7.81; N4.58

NMR(D<sub>2</sub>O) δ: 1.43(1H, dd, J = 3および15), 1.73(1H, dd, J = 3.5および15), 3.2~4.1(9H), 7.58(5H, s)。

40 N- [α- (ヒドロキシメチル) ベンジル] パリオールアミン ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +43.2° (c = 1, H<sub>2</sub>O) を示した白色粉末)

元素分析: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O

計算値 (%): C55.89; H7.50; N4.35

実験値 (%): C55.88; H7.60; N4.43

## 実施例 3

N—(β-ヒドロキシフェネチル) パリオールアミン

パリオールアミン1.0gおよびフェニルグリオキサール・一水化物1.5gをメタノール20mlに溶解し、硫酸マグネシウム2.5gを加え、室温で20時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮してメタノールを留去し、残留物にエチルエーテルを加え生ずる沈殿をろ取し、乾燥する。得られたシッフ塩酸1.1gをメタノール20mlに溶解し、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム400mlを加えた後、3時間攪拌する。反応液に水、アセトンおよびn-ブチルアルコールを加えて減圧濃縮し、得られた水溶液をpH2に調節し、酢酸エチルで洗浄する。水層を減圧濃縮し、MCIゲルCHP20P(180ml)(三菱化成工業製)のカラムクロマトに付し、水で溶出する。

溶出画分を1N水酸化ナトリウム溶液でpH10に調節後、約20mlに減圧濃縮する。濃縮液をアンバーライトCG-50(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>型)(ローム・アンド・ハース社製)のカラムクロマト(180ml)に付し、水で溶出するとN—(β-ヒドロキシフェネチル)パリオールアミンが2つの光学異性体に分離されて溶出される。先に溶出される画分を減圧濃縮後、凍結乾燥すると〔α<sub>D</sub><sup>20</sup>−9.3°(c=1, H<sub>2</sub>O)〕を示す異性体を得られ、後に溶出される画分を減圧濃縮後、

凍結乾燥すると〔α<sub>D</sub><sup>20</sup>+15.8°(c=1, H<sub>2</sub>O)〕を示す異性体を得られる。

## 実施例 4

N—(D-グルコース 2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシル) パリオールアミン

パリオールアミン1.0gおよびD-グルコース1.5gをN, N-ジメチルホルムアミド9mlに懸濁し、37°Cで6時間攪拌する。反応液にアセトン90mlを加え、生じた沈殿をろ取する。得られたシッフ塩基2.5gを水50mlに溶解し、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム800mgを加え、同温度で2時間攪拌する。反応液を酢酸でpH4に調節し、ダウエックス50W×8(H<sup>+</sup>型, 75ml)(ダウ・ケミカル社製)のカラムに吸着させる。カラムを水洗後、0.5Nアンモニア水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、残留物をダウエックス1×2(OH<sup>-</sup>型)(ダウ・ケミカル社製)のカラムクロマト

(250ml)に付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥してN—(D-グルコース 2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシル)パリオールアミンを得る。収量1.6g。

5 元素分析: C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>10</sub>・1/2H<sub>2</sub>O

計算値(%): C42.61; H7.70; N3.82

実験値(%): C42.54; H7.83; N3.83

〔α<sub>D</sub><sup>20</sup>−9.0°(c=1, H<sub>2</sub>O)〕

## 実施例 5

10 N—(L-キシロー 2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシ-1-ヒドロシメチルペンチル) パリオールアミン

パリオールアミン2.0gとL-ソルボース4.4gをN, N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、2N塩酸1.5mlおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム2.6gを加えて60~70°Cで45時間攪拌す。反応溶媒を減圧下にできるだけ留去した後、残留物を水100mlに溶解し、ダウエックス50W×8(H<sup>+</sup>型)(ダウ・ケミカル社製)150mlを加え、室温で30分間攪拌する。別のダウエックス50W×8(H<sup>+</sup>型)150mlを充填したクロマトカラムに上記の水溶液とイオン交換樹脂の混合物を注ぎ込み、カラムを水洗後、0.5Nアンモニア水で溶出する。溶出画分を合わせて減圧濃縮後、アンバーライトCG-50(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, 250ml)(ローム・アンド・ハース社製)のカラムクロマトに付し、水で溶出する。溶出画分を合わせて減圧濃縮し、更にダウエックス1×2(OH<sup>-</sup>型)(ダウ・ケミカル社製)のカラムクロマト(250ml)に付し、水で溶出し、溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥してN—(L-キシロー 2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシ-1-ヒドロシメチルペンチル)パリオールアミンを得る。収量375mg。

元素分析: C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>10</sub>・1/2H<sub>2</sub>O

35 計算値(%): C42.61; H7.70; N3.82

実験値(%): C42.74; H8.04; N3.79

〔α<sub>D</sub><sup>20</sup>+23.8°(c=1, H<sub>2</sub>O)〕

## 実施例 6

N-グラニルパリオールアミン

40 パリオールアミン2.0gをN, N-ジメチルホルムアミド55mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム3.4gと塩化グラニル5.5mlを加え、室温で48時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液にトルエンを加えて減圧下に溶媒を留去する。残留物に水を加

21

え、pH 2に調節後、酢酸エチルで洗浄する。水層を減圧濃縮し、濃縮液をMCIゲルCHP20P(三菱化成工業製)のカラムクロマト(180ml)に付し、水洗後、水-メタノールのグラジエントで溶出する。溶出画分を集め減圧濃縮後、得られた水溶液を凍結乾燥するとN-ゲラニルパリオールアミン塩酸塩が得られる。収量2.3g。

元素分析:  $C_{17}H_{31}NO_5 \cdot HCl \cdot H_2O$

計算値(%): C53.18; H8.92; N3.65; Cl9.24

実験値(%): C52.92; H9.18; N3.29; Cl9.48

$[\alpha]_D^{25} + 17.4^\circ (c = 1, H_2O)$

#### 実施例 7

N-(シクロヘキシルメチル)パリオールアミン

パリオールアミン2.0をジメチルホルムアミド 55mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム3.4gと臭化シクロヘキシルメチル2.7mlを加え60~70℃で40時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残留物に水(80ml)および酢酸エチル(80ml)を加え、2N塩酸でpH 2に調節後、分配させ、水層を分取する。水層を酢酸エチルで洗浄後、減圧濃縮し、濃縮液をMCIゲルCHP20P(三菱化成工業製)のカラムクロマト(250ml)に付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮し、N-水酸化ナトリウム溶液でpH 10に調節し、再びMCIゲルCHPのカラムクロマト(180ml)に付し、水洗後、水-60%メタノール水のグラジエントで溶出し、溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥してN-(シクロヘキシルメチル)パリオールアミンを得る。収量220mg。

元素分析:  $C_{14}H_{27}NO_5$

計算値(%): C58.11; H9.41; N4.84

実験値(%): C58.09; H9.66; N4.71

$[\alpha]_D^{25} + 3.3^\circ (c = 1, H_2O)$

#### 実施例 8

N-フェネチルパリオールアミン

パリオールアミン2.0gをメタノール40mlに溶解し、フェニルアセトアルデヒドの50%フタル酸ジエチル溶液5mlを加え、室温で4時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、残留物にエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、減圧乾燥する。得られたシッフ塩基(3.0g)をメタノール25mlに溶解し、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム400mgを加え、6時間攪拌する。反応液に水、アセト

22

ンおよびn-ブチルアルコールを加えて後、減圧下に有機溶媒を留去する。得られた水溶液をpH 2に調節し、酢酸エチルで洗浄後、水層を減圧濃縮し、濃縮液をMCIゲルCHP20P(三菱化成工業製)のカラムクロマト(250ml)に付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥してN-フェネチルパリオールアミン塩酸塩1.0gを得る。

元素分析:  $C_{15}H_{23}NO_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

計算値(%): C52.55; H7.35; N4.09; Cl10.34

実験値(%): C52.36; H7.73; N4.13; Cl10.83

$[\alpha]_D^{25} + 35.2^\circ (c = 1, H_2O)$

#### 実施例 9

N-(4-プロモベンジル)パリオールアミン

パリオールアミン900mgをメタノール50mlに溶解し、ジオキサン40ml、炭酸水素ナトリウム1.6g、臭素p-プロモベンジル3.0gを加え、室温で20時間攪拌する。反応液をろ過し、不溶物をメタノールで洗浄する。ろ液と洗液を合わせて減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと水を加え、攪拌しながら、2N塩酸でpH 2に調節し、水層を分取し、酢酸エチルで洗浄後、減圧濃縮する。濃縮液をMCIゲルCHP20P(三菱化成工業製)のカラムクロマト(300ml)に付し、カラムを水洗後、水-メタノールのグラジエントで溶出する、溶出画分を合わせて減圧下にメタノールを留去した後、濃縮液をpH 10に調節すると結晶が析出する。収量750mg。エタノールより再結晶するとN-(4-プロモベンジル)パリオールアミンが結晶として得られる。

融点206~208℃(分解)。

元素分析:  $C_{14}H_{20}NO_5Br$

計算値(%):

C46.42; H5.57; N3.87; Br22.06

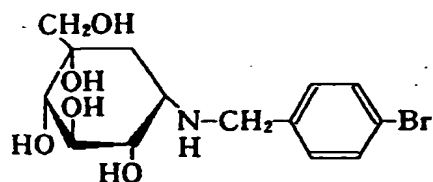
実験値(%):

C46.39; H5.49; N3.86; Br22.23

$[\alpha]_D^{25} + 3.9^\circ (c = 1, MeOH)$

なお、このN-(p-プロモベンジル)パリオールアミンの結晶についてX線結晶構造解析を行なった結果、下記の構造式であることが確認されている。

23



## 実施例 10

N-(3-フェニルアリル) パリオールアミン  
パリオールアミン1.0gをメタノール20mlに溶解し、シンナムアルデヒド1.3mlを加え、室温で2時間攪拌する。析出したシッフ塩基をろ取り、乾燥する。シッフ塩基1.5gをメタノール20mlに懸濁し、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム210mgを加え、同温度で2時間攪拌する。反応液に水、アセトンおよびn-ブチルアルコールを加え、減圧下に濃縮して有機溶媒を留去する。水溶液をpH 2に調節後、酢酸エチルで洗浄し、水層を更に約20mlまで減圧濃縮する。濃縮液をMCIゲルCHP20P(三菱化成工業製)のカラムクロマト(250ml)に付し、水洗後、水-メタノールのグラジエントで溶出する。溶出画分を減圧濃縮し、凍結乾燥するとN-(3-フェニルアリル) パリオールアミンの塩酸塩が得られる。収量1.3g。

元素分析:  $C_{16}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

計算値 (%): C54.16; H7.10; N3.95; Cl9.99

実験値 (%): C54.22; H7.14; N4.04; Cl10.45

( $\alpha_D^{25} + 36.0^\circ$  (c = 1,  $H_2O$ ))

## 実施例 11

N-フルフリルパリオールアミン

パリオールアミン1.0gをメタノール15mlに溶解し、2-フルアルデヒド1mlを加え、室温で2.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物にエチルエーテルを加え、生ずる沈殿をろ取り、乾燥する。得られたシッフ塩基1.33gをメタノール15mlに懸濁し、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム200mgを加え、同温で2時間攪拌する。反応液に水、アセトンおよびn-ブチルアルコールを加え、減圧濃縮して有機溶媒を留去する。得られた水溶液をMCIゲルCHP20P(三菱化成工業製)のカラムクロマト(180ml)に付し、水洗後、水-60%メタノール水のグラジエントで溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥してN-フルフリルパリオールアミン1.1gを得る。

元素分析:  $C_{12}H_{19}NO_6$

24

計算値 (%): C52.74; H7.01; N5.13

実験値 (%): C52.68; H7.25; N5.38

( $\alpha_D^{25} + 20.1^\circ$  (c = 1,  $H_2O$ ))

## 実施例 12

## 5 N-テニルパリオールアミン

パリオールアミン1.0gをメタノール20mlに溶解しチオフエンカルバルデヒド1.0mlを加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、エチルエーテルを加えて生じた沈殿をろ取り乾燥する。得られたシッフ塩基1.35gをメタノール50mlに懸濁し、氷水下にホウ素ナトリウム210mgを加え、室温で4時間攪拌する。反応液に水、アセトンおよびn-ブチルアルコールを加えた後、減圧濃縮して有機溶媒を留去する。濃縮液をMCIゲルCHP20P(三菱化成工業製) 180mlのクロマトに付し、カラムを水洗後、水-メタノールのグラジエントで溶出する。溶出画分を減圧濃縮すると2-テニルパリオールアミンの結晶が析出する。収量500mg。更に母液より550mgが回収される。

15 元素分析:  $C_{12}H_{19}NO_5S$

計算値 (%): C49.81; H6.62; N4.84; S11.08

実験値 (%): C49.87; H6.59; N4.18; S11.06

( $\alpha_D^{25} + 25.6^\circ$  (c = 1,  $H_2O$ ))

## 実施例 13

## 25 N-(3-ビリジルメル) パリオールアミン

パリオールアミン1.0gをメタノール10mlに溶解し、ニコチンアルデヒド0.6mlを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残留物にエチルエーテルを加えると沈殿を生ずる。上澄みを除き、沈殿を乾燥する。得られたシッフ塩基1.5gにメタノール15mlを加え、氷水下に水素化ホウ素ナトリウム270mgを加えて同温度で1時間攪拌し、更に水5mlを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に水、アセトンおよびn-ブチルアルコールを加え、減圧濃縮して有機溶媒を留去する。得られた水溶液をMCIゲルCHP20P(三菱化成工業製)のカラムクロマト(250ml)に付し、水洗後、水-60%メタノール水のグラジエントで溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、ダウエックス1×2(OH<sup>-</sup>型)(ダウ・ケミカル社製)のカラムクロマト(250ml)に付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥するとN-(3-ビリジルメル) パリオールアミンを得る。収量0.6g。

25

元素分析:  $C_{15}H_{20}N_2O_5 \cdot H_2O$ 

計算値 (%): C51.64; H7.34; N9.27

実験値 (%): C51.91; H7.42; N8.92

[ $\alpha$ ] $_D^{25} + 9.2^\circ$  (c = 1,  $H_2O$ )

## 実施例 14

N-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) パリオールアミン

水酸化ナトリウム22gの水溶液(10ml)に、窒素気流中、フェノール4.7gを溶かし、エピクロロヒドリン5gを加え、室温で24時間攪拌する。反応液に水50mlを加え、ジクロルメタン50mlで2回抽出する。ジクロルメタン層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると、1-フェノキシ-2, 3-エポキシプロパンおよび1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロパンの混合物7gが得られる。

パリオールアミン20gをN, N-ジメチルホルムアミド55mlに溶かし、炭酸水素ナトリウム5.8gを加えた後、上記の1-フェノキシ-2, 3-エポキシプロパンおよび1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロパンの混合物7gを加え、浴温90°Cで5時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残留物に水およびn-ブチルアルコールを加え、2N塩酸でpH2に調節し、分配後、n-ブチルアルコール層を除く。水層およびn-ブチルアルコール層の水洗液を合わせ、減圧濃縮後、MCIゲ

26

ルCHP20P(250ml)(三菱化成工業製)のカラムクロマトに付し、水で溶出する。溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥するとN-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル) パリオールアミン塩酸

5 塩の白色粉末540mgを得る。

元素分析:  $C_{16}H_{25}NO_7 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ 

計算値 (%): C49.42; H7.00; N3.60; Cl9.12

実験値 (%): C49.11; H7.45; N3.79; Cl9.59

[ $\alpha$ ] $_D^{25} + 15.3^\circ$  (c = 1,  $H_2O$ )

## 10 実施例 15

生いちご10kgに砂糖7kgを常法に従って加え、攪拌しながら煮詰める。品温が約50°C低下したときN-( $\beta$ -ヒドロキシフェネチル) パリオールアミンを製品重量に対して0.5%の比率で均一に混和した後、冷却していちごジャム製品を得る。

## 15 実施例 16

果汁入り飲料200mlに対してN-(1, 3-ジヒドロキシ-2-プロピル) パリオールアミン100mgを加えて均一に攪拌溶解して果汁入り飲料を得る。

## 20 実施例 17

N-フェネチルパリオールアミン塩酸塩

20重量部

乳糖

80重量部

## 25 結晶セルローズ

20重量部

を混合し、水で練合した後乾燥し、粉末または細粒状として散剤とする。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**